

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2023

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Incidence et facteurs associés à la survenue d'une acidose
néonatale en césarienne programmée sous
rachianesthésie et noradrénaline diluée prophylactique**

Présentée et soutenue publiquement le 02 octobre 2023
à 18:00 au pôle formation

Par Clément ROELENS

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Benoît TAVERNIER

Asseseurs :

Madame le Docteur Anne-Frédérique DALMAS

Monsieur le Docteur Thameur RAKZA

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Max GONZALEZ-ESTEVEZ

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Sigles

ARCF	Anomalie du rythme cardiaque foetal
ASA	<i>American Society Of Anesthesiologists Score</i>
BPM	Battements par minute
CHRU	Centre Hospitalier Régional Universitaire
CPAP	<i>Continious Positive Airway Pressure</i>
ECMO	<i>Extracorporeal Membrane Oxygenation</i>
FC	Fréquence cardiaque
HTA	Hypertension artérielle
IMC	Indice de Masse Corporelle
IVSE	Intra-Veineux à la Seringue Electrique
PAM	Pression Artérielle Moyenne
PAS	Pression Artérielle Systolique
SA	Semaine d'Aménorrhée

Sommaire

Avertissement.....	2
Sigles.....	3
Sommaire.....	4
Introduction.....	6
Matériel et méthodes.....	11
1 Notre étude.....	11
2 Notre population d'étude.....	11
3 Protocole de prise en charge anesthésique réalisé dans notre centre pour césarienne.....	12
3.1 Arrivée et conditionnement de la patiente.....	12
3.2 Induction de la rachianesthésie.....	13
3.3 Management tensionnel initial.....	13
3.4 Installation de la rachianesthésie et césarienne.....	14
4 Recueil de données.....	14
5 Critère de jugement principal :.....	17
6 Analyses statistiques.....	18
6.1 Analyses descriptives.....	18
6.2 Analyses univariées et multivariées.....	18
Résultats.....	20
1 Diagramme de flux.....	20
2 Caractéristiques de la population d'étude.....	21
2.1.1 Caractéristiques des enfants nés avec une acidose comparées à celles des enfants nés sans acidose :.....	25
3 Incidence et facteurs associés à l'acidose néonatale.....	30
3.1 Incidence.....	30
3.2 Analyse univariée.....	30
3.3 Analyse multivariée.....	32
Discussion.....	33
1 Principaux résultats.....	33
2 Population.....	34
2.1 Maternelle.....	34
2.2 Néonatale :.....	35
3 Acidose néonatale.....	35

4 Morbi-mortalité néonatale	36
5 Caractéristiques hémodynamiques	39
6 Forces et limites.....	42
7 Ouverture de notre étude.....	43
Conclusion.....	45
Annexe.....	46
Références.....	47

Introduction

La natalité Française s'élève à 667 000 naissances pour l'année 2022 [1]. La césarienne, intervention chirurgicale visant à extraire le fœtus par incision de la paroi abdominale et utérine, concernait en France, 21,4% des accouchements en 2021 [2].

L'anesthésie pour césarienne est majoritairement réalisée sous rachianesthésie, technique d'anesthésie locorégionale périmédullaire induisant un blocage réversible de la transmission nerveuse médullaire sympathique, sensitive et motrice [3]. Elle constitue la méthode anesthésique de choix pour la césarienne en raison d'une facilité d'exécution, d'une action anesthésique rapide, avec un faible transfert de produits d'anesthésiants au fœtus et un score d'APGAR à la naissance supérieur comparé à l'anesthésie générale [4]. Elle permet également d'éviter la réalisation d'une anesthésie générale chez la parturiente, et de diminuer les risques d'intubation difficile [5], d'inhalation du contenu gastrique [6], de mémorisation peropératoire, de majoration du saignement [4,7], et de réaction allergique [8].

Le principal effet secondaire de la rachianesthésie est une hypotension artérielle maternelle. Cet effet résulte d'un blocage des fibres nerveuses médullaires sympathiques [3], avec pour conséquence : une vasoplégie veineuse et artérielle , une diminution de la précharge par diminution du retour veineux et diminution du débit cardiaque. Cette diminution du débit cardiaque maternel peut provoquer une diminution du transport artériel en oxygène, or, le placenta est dénué de capacités d'autorégulation du débit sanguin. Ainsi, l'hypotension modifie le débit sanguin

placentaire et donc l'apport en oxygène placentaire [9]. Cette hypoxie du placenta peut se compliquer d'une hypoxie fœtale. Le métabolisme foetal est, en conditions homéostatiques, aérobie (lié à l'oxygène). En cas d'hypoxie fœtale, une mise en jeu compensatrice du système métabolique anaérobie (non lié à l'oxygène) peut être mise en jeu, avec pour conséquence la production d'acide lactique. De plus, il existe souvent concomitamment un défaut d'extraction du CO₂ par altération des échanges gazeux placentaire. De plus, par déplacement de l'équation d'Henderson-Hasselbach, il en résulte une accumulation des ions H⁺.

Toutes ces altérations métaboliques et gazeuses concourent à l'apparition d'une acidose néonatale. L'acidose est un marqueur de souffrance et est associé à des complications fœtales : mauvaise adaptation à la vie extra utérine (score d'APGAR), majoration de la défaillance d'organe néonatale, souffrance cérébrale périnatale, mauvais pronostic neurologique à long terme (paralysie cérébrale, troubles cognitifs) et décès [10–12]. Le pH sanguin est un paramètre biologique mesuré au laboratoire. Le prélèvement sanguin est obtenu par ponction de l'artère ombilicale à l'aide d'une seringue à gaz du sang après clampage du cordon ombilical. L'acidose néonatale est originellement définie par un pH artériel au sang du cordon ombilical inférieur à 7,15 [13,14], avec une acidose profonde en cas de pH inférieur à 7,00. En France, l'étude Inserm réalisée en 2021, retrouve une incidence de l'acidose néonatale en césarienne à 9,2 % [2]. En 2022, Bligard et al. ont étudié le risque de survenue de complications néonatales sur 2081 naissances sous rachianesthésie [15], et montraient que l'acidose néonatale définie par un pH < 7,20 était associée à un surrisque de complications néonatales, et ce quel que soit le type

d'acidose (respiratoire, métabolique ou mixte). Ainsi le choix d'un seuil de pH à 7,20 semble désormais particulièrement intéressant.

En césarienne programmée, les principaux facteurs de risque d'acidose retrouvés dans la littérature sont : l'obésité maternelle (IMC > 30kg/m²), l'importance et la durée [16] de l'hypotension maternelle [17], l'usage d'éphédrine [18], le délai induction-extraction fœtale [19], le délai hystérotomie-extraction et les difficultés d'extraction [20].

Pour limiter le risque d'acidose néonatale, le traitement de l'hypotension maternelle est donc important. Actuellement, les recommandations internationales définissent l'hypotension maternelle sous rachianesthésie par une chute de plus de 20% de la pression artérielle systolique (PAS) basale moyennée avant induction anesthésique, et recommandent d'initier dès l'induction de la rachianesthésie une perfusion prophylactique d'un vasopresseur avec pour cible tensionnelle une PAS per-césarienne supérieure à 90 % de la PAS basale. Cette définition est relativement « arbitraire » car il n'existe quasiment aucune étude ayant évalué l'impact de différents seuils tensionnels sur la morbi-mortalité maternelle et néonatale, contrairement à la littérature en anesthésie pour chirurgie générale, où l'impact de différents seuils tensionnels per-opératoires sur la morbi-mortalité ont été comparés. La survenue d'une PAM inférieure à 65mmHg est notamment associée à un risque accru d'insuffisance rénale, de dommage myocardique, et d'accident vasculaire cérébral ; de plus la durée cumulative d'hypotension augmente ces risques [21].

Il existe donc un rationnel à étudier en césarienne programmée d'autres définitions de l'hypotension, notamment la PAM < 65mmHg.

Concernant les vasopresseurs, l'éphédrine, était historiquement considérée comme le vasopresseur de référence pour le traitement de l'hypotension en césarienne [22]. Ceci était basé sur des études de modèles animaux qui montraient que le débit sanguin placentaire était mieux préservé avec l'éphédrine qu'avec la phényléphrine. Cependant l'éphédrine franchit la barrière hémato-placentaire plus facilement que la phényléphrine. Ainsi, la perfusion d'éphédrine est associée à un risque 5 fois plus élevé d'acidose néonatale, un taux de bicarbonates plus bas et un taux de lactate plus haut comparé à la perfusion de phényléphrine [23–25]. Depuis, la phényléphrine constitue le gold standard de la prévention de l'hypotension maternelle sous césarienne. Cependant elle peut induire une bradycardie réflexe via stimulation des barorecepteurs du glomus carotidien. Via cette bradycardie, le débit cardiaque maternel peut diminuer [26,27]. Ainsi, la noradrénaline apparaît comme un vasopresseur intéressant puisqu'elle exerce également une action alpha et beta adrénergique. Des études récentes [28–32] ont rapporté que : la noradrénaline était non inférieure pour le management tensionnel post rachianesthésie, avec une moindre incidence de bradycardies, avec un pH néonatal équivalent comparé au groupe phényléphrine [29,33]. De plus, la perfusion continue de noradrénaline est associée à un management tensionnel plus précis qu'en cas de perfusion continue de phényléphrine [34].

Au regard de la littérature scientifique croissante à ce sujet : l'usage de la noradrénaline en césarienne est en augmentation dans le milieu obstétrical mais il

n'existe, à notre connaissance, aucune étude ayant étudié les facteurs de risque d'acidose néonatale en césarienne programmée sous rachianesthésie utilisant comme vasopresseur la noradrénaline.

Ainsi, l'objectif de notre étude est de déterminer l'incidence et les facteurs associés à la survenue d'une acidose néonatale définie par un pH inférieur à 7,20, en césarienne programmée réalisée sous rachianesthésie avec utilisation de noradrénaline prophylactique diluée.

Matériel et méthodes

1 Notre étude

Notre étude s'est déroulée au bloc obstétrical de la maternité de l'hôpital Jeanne de Flandre attenante au CHRU de Lille. Il s'agit d'une maternité de niveau 3 et de la 2ème plus grosse maternité Française métropolitaine avec 5240 accouchements en 2022. Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle descriptive monocentrique, menée du 1^{er} janvier 2017 au 31 décembre 2020

2 Notre population d'étude

Notre population d'étude est extraite d'une large base de données originaire de notre centre. De cette base de données, nous avons sélectionné notre population d'étude.

Les critères d'inclusion étaient :

- Césarienne en dehors ou en cours de travail.
- Absence de comorbidité cardiovasculaire avant la grossesse

Les critères d'exclusion étaient :

- Existence d'une prééclampsie ou présence d'une HTA (PAS>140mmHg) avant induction : car il s'agit de pathologies pour lesquelles les objectifs de réanimation hémodynamique per-césarienne diffèrent de la population

maternelle générale [22].

- Réalisation d'une péri-rachianesthésie avec injection de tout agent anesthésique dans le cathéter de péridurale : dans ce cas il ne s'agit plus d'une rachianesthésie exclusive.
- Conversion de la rachianesthésie en anesthésie générale avant clampage du cordon ombilical.
- Utilisation d'une sédation intraveineuse maternelle, dans ce cas l'anesthésie n'est plus exclusivement une rachianesthésie.
- Indication de césarienne non connue.
- Grossesse multiple
- Données manquantes maternelles ou du nouveau-né sur les critères de jugement

3 Protocole de prise en charge anesthésique réalisé dans notre centre pour césarienne

3.1 Arrivée et conditionnement de la patiente

A son arrivée au bloc opératoire la patiente est installée en décubitus dorsal sur la table d'intervention. Elle bénéficie d'une surveillance des fonctions vitales (électrocardiogramme continu 3 branches, oxymétrie de pouls, mesure automatisée de la pression artérielle non invasive par brassard). Le fœtus bénéficie d'une surveillance continue du rythme cardiaque fœtal. La patiente dispose de 2 voies veineuses périphériques de bon calibre (inférieur ou égal à 18G) dont au moins une est perfusée par une solution cristalloïde balancée, l'autre est le plus souvent

obturée.

3.2 Induction de la rachianesthésie

La patiente est ensuite installée en position assise sur la table d'intervention avec les jambes non pendantes. Après désinfection cutanée, la rachianesthésie est réalisée stérilement le plus souvent par un médecin interne en anesthésie sous surveillance directe du médecin anesthésiste sénior, sinon par le médecin anesthésiste sénior directement. La ponction est souvent réalisée à l'espace L4-L5 avec une aiguille de calibre 25G. La solution anesthésique est ensuite injectée lentement après constatation du reflux de liquide-céphalorachidien dans l'aiguille.

Elle comprend :

- Une dose variable de 8 à 12mg de BUPIVACAINE hyperbare (5mg/ml) selon le morphotype de la patiente et l'appréciation de l'anesthésiste
- Systématiquement 2,5µg de SUFENTANIL
- Systématiquement 100 µg de MORPHINE

3.3 Management tensionnel initial

Lors de l'injection de la solution anesthésiante il est réalisé :

- Souvent un co-remplissage rapide à l'aide d'une poche de contre pression
- Systématiquement et prophylactiquement une perfusion de noradrénaline à la seringue auto pulsée (SAP) à la dilution de 16µg/mL. La posologie d'initiation de la noradrénaline est à l'appréciation de l'anesthésiste, le plus souvent 0,5mg/h.

La pression artérielle maternelle est alors mesurée toutes les minutes.

3.4 Installation de la rachianesthésie et césarienne

La patiente est alors réinstallée en position de décubitus dorsal. La table chirurgicale est souvent orientée avec un roulis latéral gauche de 10° et il est parfois réalisé une manœuvre de déviation latérale gauche de l'utérus.

L'installation de la rachianesthésie est vérifiée par la recherche d'un niveau métamérique sensitif à l'aide d'un test au froid. Un niveau en T4 est recherché avant l'incision. Pour faciliter l'extension métamérique le médecin anesthésiste a la possibilité de donner une position déclive à la table d'intervention.

Le débit d'administration de la SAP de noradrénaline est ajusté selon les chiffres tensionnels obtenus chaque minute avec possibilité de réaliser un bolus.

4 Recueil de données

Le recueil de données est obtenu rétrospectivement.

Dans notre centre, le dossier médical est informatisé sur le logiciel SILLAGE®, le dossier d'anesthésie est informatisé sur DIANE®.

Les données recueillies pour notre étude intéressaient des données portant

sur les caractéristiques maternelles, obstétricales, néonatales, anesthésiques, et hémodynamiques.

Les données maternelles étaient récupérées manuellement sur le dossier médical depuis SILLAGE® et sur le logiciel d'anesthésie DIANE® :

- Age, poids, taille, IMC
- Score ASA
- Gestité

Les données obstétricales étaient recueillies manuellement sur le dossier médical depuis SILLAGE® :

- Age gestationnel
- Grossesse singleton ou gémellaire
- Indication de la césarienne
- Contexte de réalisation de la césarienne (césarienne programmée ou non ; et contexte d'urgence ; césarienne en cours de travail ou non)

Certaines données néonatales étaient recueillies manuellement sur le dossier médical de la mère depuis SILLAGE® :

- Poids du nouveau-né
- Les gaz du sang étaient obtenus sur le cordon ombilical après clampage :
 - Sur le plan artériel : PH, PaO₂, PaCO₂, Bicarbonates artériels, Base Excess artériel, lactate artériel
 - Sur le plan veineux : PH, PvO₂, PvCO₂, Bicarbonates veineux, Base Excess veineux, lactate veineux
- Score d'APGAR à 1 et 5 minutes

D'autres données néonatales étaient recueillies manuellement sur le dossier de l'enfant via la lecture des courriers médicaux depuis SILLAGE :

- CPAP dans les 24 premières heures de vie
- Intubation orotrachéale dans les 24 premières heures de vie
- Massage cardiaque du nouveau-né dans les 24 premières heures de vie
- Admission en unité de soins intensifs ou en réanimation dans les 24 premières heures de vie
- Mesures de neuroprotection (sédation et/ou mise en hypothermie thérapeutique)
- Décès et cause de décès de l'enfant au cours de l'hospitalisation

Les données anesthésiques intéressant l'hémodynamique étaient enregistrées automatiquement par le logiciel DIANE®, l'exportation des données depuis le logiciel était réalisée manuellement :

- La PAS de référence (3 mesures moyennées avant induction), la FC de référence
- Pour la PAS : survenue d'une hypotension définie par une PAS < 80 % de la PAS de référence, durée d'hypotension, pourcentage de diminution de la PAS, et nadir de la PAS.
- Pour la PAM : survenue d'une hypotension, durée de l'hypotension, pourcentage de diminution de la PAM, valeur minimale de la PAM,
- Pour la FC : survenue d'une bradycardie inférieure à 60 battements par

minute (bpm), FC minimale et pourcentage de ralentissement de la FC.

Les données anesthésiques intéressant la rachianesthésie et les médicaments utilisés étaient saisies manuellement sur le logiciel DIANE®, puis recueillies manuellement :

- Dose de bupivacaïne
- Niveau métamérique de la rachianesthésie
- Posologie d'initiation de perfusion de noradrénaline
- Posologie de noradrénaline totale administrée avant extraction fœtale
- Réalisation et nombre de bolus de noradrénaline réalisés
- Durée entre l'induction de rachianesthésie et naissance de l'enfant
- Durée entre l'induction de rachianesthésie et survenue d'une hypotension artérielle basée sur la PAS

5 Critère de jugement principal :

L'objectif principal de notre étude est d'étudier l'incidence et les facteurs de risque associés à la survenue d'une acidose néonatale définie par un seuil de pH inférieur à 7,20, en césarienne programmée sous rachianesthésie et utilisant comme vasopresseur la noradrénaline diluée administrée prophylactiquement.

6 Analyses statistiques

6.1 Analyses descriptives

Les variables qualitatives ont été décrites par les effectifs et pourcentages. Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart type en cas de distribution gaussienne, ou par la médiane et l'interquartile (i.e. 25^{ième} et 75^{ième} percentiles) dans le cas contraire. La normalité des distributions a été testée par un test de Shapiro-Wilk et vérifiée graphiquement par des histogrammes.

6.2 Analyses univariées et multivariées

Des comparaisons bivariées ont été réalisées entre le groupe de patients avec une acidose versus ceux n'ayant pas d'acidose, pour les variables quantitatives des tests de Student ou de tests U de Mann-Whitney étaient réalisés et pour les variables qualitatives, des tests du Chi² ou des tests exacts de Fisher étaient réalisés en fonction des effectifs.

La recherche de facteur associé à la survenue d'une acidose néonatale a été réalisée par un modèle de régression logique (lien logit et distribution binaire). L'odds-ratio (OR) et son intervalle de confiance à 95% obtenus à partir du modèle a été reporté dans les tableaux comme taille d'effet. En cas de non-respect de l'hypothèse de log-linéarité, les variables continues étaient catégorisées.

Les variables associées à la survenue d'une acidose néonatale en analyses bivariées ($P < 0.10$) ont été incluses dans un modèle de régression logistique multivarié. La colinéarité entre les variables candidates a été examinée par le calcul du facteur d'inflation de la variance (VIF, variance inflation factors). La simplification du modèle multivarié sera effectué par une procédure de sélection pas à pas descendante au niveau de significativité de 0.10.

Tous les tests statistiques ont été réalisés avec un risque de première espèce bilatéral de 5%. Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS 9.4.

Résultats

1 Diagramme de flux

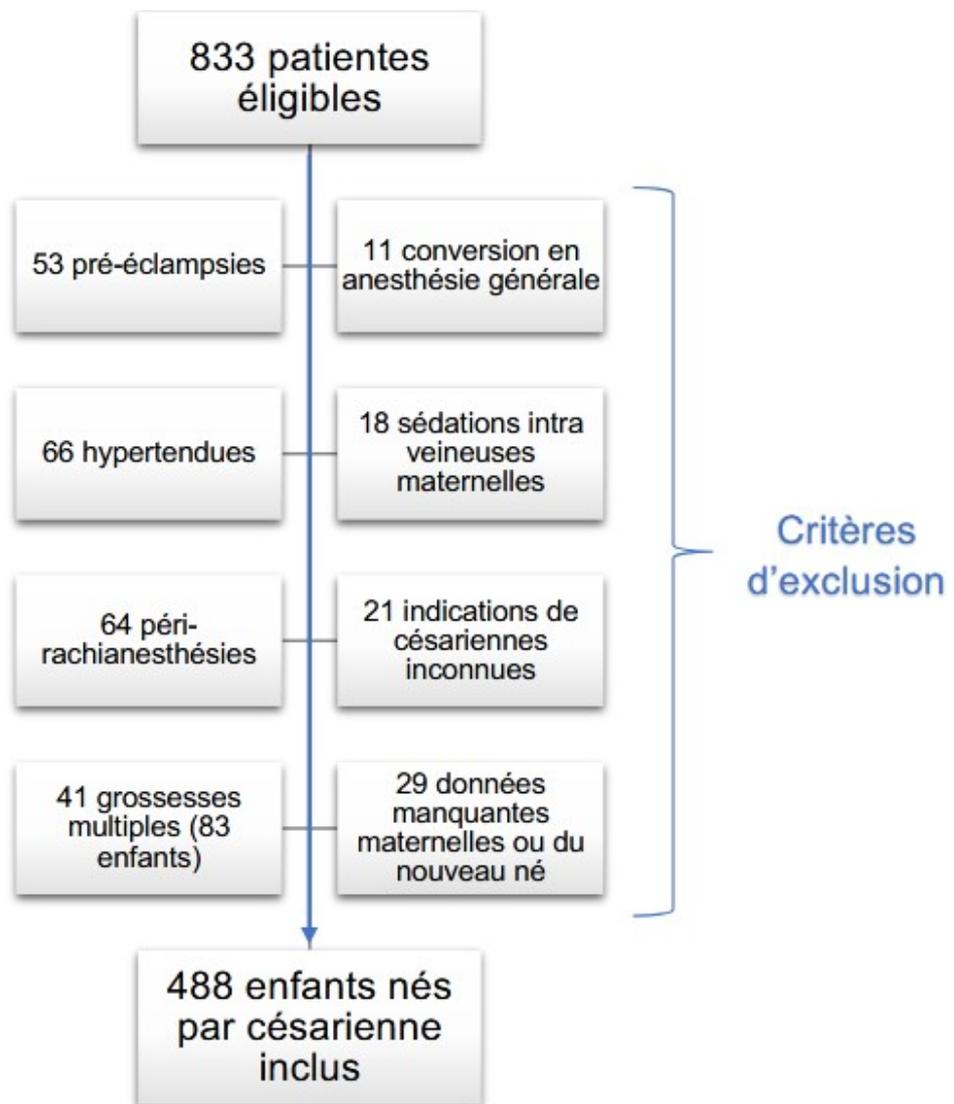


Figure 1: Diagramme de flux

2 Caractéristiques de la population d'étude

Les patients étaient âgées en moyenne de 32 ans. L'IMC médian maternel est de 25kg/m². Au terme de la consultation d'anesthésie, 70 % des patientes étaient classées ASA1 et environ 28 % sont classées ASA2.

Les césariennes étaient réalisées dans 84 % des cas en dehors du travail et les indications principales de césarienne étaient : l'antécédent d'utérus cicatriciel (39,8%), la confrontation céphalo-pelvienne défavorable (24,6%) et l'existence d'une anomalie constitutive fœtale : retard de croissance intra-utérin ou malformation fœtale (11,1%). La césarienne pour macrosomie concernait 5,7 % des patientes.

Les caractéristiques des rachianesthésies étaient : une dose de bupivacaïne moyenne de 10mg, et un niveau sensitif médian en Th4.

Concernant l'hémodynamique des césariennes: l'hypotension survenait dans 34,9 % des cas selon une définition basée sur la PAS inférieure à 80 % de la PAS basale. L'hypotension survient dans 22,3 % des cas selon la définition basée sur la PAM inférieure à 65mmHg. La bradycardie dans l'intervalle de l'induction – naissance (FC inférieure à 60bpm) survient dans 39,5 % des cas.

Les enfants sont nés à un terme moyen de 38 semaines d'aménorrhée pour un poids moyen de 3340 grammes. Le gaz du sang artériel au cordon ombilical moyen était de 7,22 et 5,8 % des enfants avaient un score d'APGAR inférieur à 7 à 1 min de vie, contre 1,9 % à 5min de vie. L'usage de CPAP était requis dans 5 % des

cas, et 2,9 % des enfants étaient intubés à la naissance. 35 enfants étaient admis en soins critiques (soit 7,1 % des enfants) : 5,7 % en unité de réanimation néonatale et 1,4 % en unité de soins intensifs néonataux. Les mesures de neuroprotection (mise en hypothermie) étaient initiées chez 1 seul enfant. Sur notre base de données, nous notons la survenue de 3 décès néonataux (soit 9,7 % de décès parmi les enfants admis en unité de réanimation, 0,6 % de décès sur notre population de 488 enfants).

L'ensemble des caractéristiques descriptives de la population sont résumées dans le tableau 1.

Caractéristiques maternelles	Résultats
Score ASA 1 de la patiente	343 (70,3%)
Age (années)	32,2 ± 5,6
Taille (cm)	163,8 ± 7,1
Poids (kg)	71,4 ± 17,5
Indice de masse corporelle (kg/m ²)	26,5 ± 5,9
Caractéristiques obstétricales	Résultats
Gestité	
1	123 (33,8%)
2	124 (34,1%)
Indication de césarienne	
<i>Utérus cicatriciel</i>	194 (39,8%)
<i>Présentation céphalo-pelvienne défavorable</i>	120 (24,6%)
<i>Anomalie fœtale (RCIU, malformation)</i>	54 (11,1%)
<i>Macrosomie fœtale</i>	28 (5,7%)
<i>Anomalie placentario-utérine</i>	28 (5,7%)
<i>Pathologie maternelle</i>	28 (5,7%)
<i>Autre indication</i>	21 (4,3%)
<i>Indication maternelle</i>	2 (0,4%)
Césarienne en cours de travail	80 (16,4%)
Quantité de liquide amniotique (mL)	420,6 ± 377,3
Durée entre l'induction et la naissance (min)	22,7 ± 7,5
Caractéristiques des rachianesthésies	Résultats
Niveau sensitif (vertèbre thoracique : Th)	4 [4;5]
Dose de bupivacaïne (mg)	10 [10;10]

Caractéristiques hémodynamiques	Résultat
Hypotension (PAS<80 % de la PAS basale)	170 (34,9%)
Survenue d'une PAM<65mmHg	108 (22,3%)
Survenue d'une bradycardie (FC<60bpm)	192 (39,5%)
Doses initiales de perfusion de noradrénaline (µg/kg/min)	0,1 ± 0,0
Doses totales de noradrénaline induction-naissance (µg)	224,6 +/-118,6
Caractéristiques néonatales	Résultat
Terme (semaines d'aménorrhée)	38 ± 2,6
Poids (g)	3251 ± 773
Score d'APGAR inférieur à 7 à 1 min	28 (5,7%)
Score d'APGAR inférieur à 7 à 5 min	9 (1,9%)
Ph artériel	7,2 ± 0,1
<i>PaO2 (mmHg)</i>	13,3 ± 6,4
<i>PaCO2 (mmHg)</i>	62,8 ± 9
<i>Base Excess artériel (mEq/L)</i>	-3,0 ± 2,8
<i>Bicarbonate artériel (mEq/L)</i>	25,9 ± 2,1
<i>Lactate artériel (mmol/L)</i>	3,7 ± 1,7
Ph veineux	7,3 ± 0,1
<i>PvO2 (mmHg)</i>	21,7 ± 6,1
<i>PvCO2 (mmhg)</i>	46,6 ± 8
<i>Base Excess veineux (mEq/L)</i>	-1,7 ± 2,2
<i>Bicarbonate veineux (mEq/L)</i>	24,7 ± 1,8
<i>Lactate veineux (mmol/L)</i>	2,5 ± 1,6
Acidose artérielle isolée	134 (27,9%)

Acidose artérielle et veineuse	35 (7,1%)

Caractéristiques néonatales (suite)	Résultat
Assistance respiratoire :	
<i>Recours à la CPAP</i>	26 (5,3%)
<i>Recours à l'intubation trachéale</i>	14 (2,9%)
Massage cardiaque	0 (0%)
Hypothermie thérapeutique	1 (0,002%)
Transfert en unité de soins critiques dont :	35 (6,1%)
<i>Soins intensifs néonataux</i>	7 (0,4%)
<i>Réanimation néonatale</i>	28 (5,7%)
Décès sur la population d'étude	3 (0,8%)
Décès chez les admis en USIN ou Réanimation	3 (9,7%)
Décès en salle de naissance	0 (0%)

Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne +/- écart-type, et les variables qualitatives sont exprimées en effectif (pourcentage).

2.1.1 Caractéristiques des enfants nés avec une acidose comparées à celles des enfants nés sans acidose :

Les mères des enfants nés avec une acidose, n'avaient pas un score ASA plus élevé ($p=0,80$), ni un IMC plus élevé ($p=0,83$). Par contre les mères ayant donné naissance à des enfants acides sont sensiblement plus jeunes (31,1 ans vs 32,8 ans ; $p=0,004$). De plus, les femmes ayant eu peu de grossesses étaient plus à risque d'avoir un enfant acide que celles ayant eu des antécédents de grossesses

(2,0 vs 2,3 ; $p=0,013$). La quantité de liquide amniotique n'avait pas d'influence sur l'acidose ($p=0,47$).

Les enfants concernés par l'acidose ne sont significativement pas nés plus prématurément (38,1 SA vs 37,8 SA ; $p=0,79$), et n'avaient pas un poids de naissance moindre comparé aux enfants nés sans acidose (3290g vs 3178g ; $p=0,14$).

Les scores d'APGAR inférieur à 7 à 1 minute de vie représentaient 9,5 % des nouveau-nés avec acidose contre 3,8 % de ceux nés sans acidose ($p=0,01$). Par contre il n'y avait pas de différence significative concernant l'APGAR inférieur à 7 à 5 min de vie : 3,6 % dans le groupe acidose contre 0,9 % sinon ($p=0,07$).

Il n'existait pas non plus de différence entre les groupes sur la mise en œuvre de mesures de réanimation : notamment le recours à l'assistance respiratoire (CPAP ou IOT) en salle de naissance ou dans les 24 premières heures de vie n'était pas différent ; en effet : l'usage de CPAP concernait 7,1 % des enfants acides contre 4,1% ($p=0,20$). L'intubation trachéale a été nécessaire (soit d'emblée soit après échec de CPAP) chez 4,1 % des enfants avec acidose contre 2,2 % sinon ($p=0,26$). De plus, les pourcentages d'admission en unité de soins intensifs étaient du même ordre mais pas en réanimation, où l'incidence d'admission dans le groupe acidose est supérieure à celle du groupe sans acidose. Cependant l'effectif dans chaque groupe est trop faible pour appliquer un test statistique (soins intensifs : 1,3% vs. 1,8% respectivement dans le groupe sans acidose vs. acidose ; réanimation : 4,7 % vs. 7,7% respectivement dans le groupe sans acidose vs. Acidose). Dans notre

population, un seul enfant a bénéficié d'une mise en hypothermie thérapeutique pour neuroprotection, il s'agissait d'un patient né avec acidose néonatale. Aucun enfant n'a bénéficié d'un massage cardiaque en salle de naissance. Parmi les 3 enfants décédés : 2 enfants décédés appartenaient au groupe des enfants nés sans acidose métabolique. 1 décès est survenu dans le groupe acidose.

Les caractéristiques des enfants nés avec acidose comparés à ceux nés sans acidose sont répertoriées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Comparatif des caractéristiques des enfants avec acidose ou non

Comparatif des caractéristiques des enfants avec acidose ou non			
Variable	pH artériel		P-value
	PH > 7,20 N=319 (%)	PH < 7,20 N=189 (%)	
Score ASA maternel			0,8
1	221 (69,3 %)	122 (72,2 %)	
2	92 (28,8%)	44 (26 %)	
3	6 (1,9%)	3 (1,8%)	
Age maternel (années)	32,8 ± 5,2	31,1 ± 6,3	0,004
IMC (kg/m ²)	26,5 ± 6	26,4 ± 5,8	0,83
Gestité	2,3 ± 1,2	2,0 ± 1,2	0,013
Age gestationnel (SA)	38,1 ± 2,5	37,8 ± 2,9	0,79
Poids du nouveau-né (g)	3290 ± 734	3178 ± 838	0,14
APGAR inférieur à 7			
À 1 min de vie	12 (3,8%)	16 (9,5%)	0,01
À 5 min de vie	3 (0,9%)	6 (3,6%)	0,07
Mesures réanimatoires			
CPAP	14 (4,4%)	12 (7,1%)	0,2
Intubation	7 (2,2%)	7 (4,1%)	0,26
Mise en hypothermie	0 (0%)	1 (0,5%)	NA
Massage cardiaque	0 (0%)	0 (0%)	NA
Admission en soins critiques			
Soins intensifs	4 (1,3%)	3 (1,8%)	NA
Réanimation	15 (4,7%)	13 (7,7%)	NA
Décès	2 (0,6%)	1 (0,3%)	NA

Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne +/- écart-type et les variables qualitatives sont exprimées en effectif (pourcentage).

3 Incidence et facteurs associés à l'acidose néonatale

3.1 Incidence

Sur la population des 488 nouveaux nés, 169 enfants ont présenté une acidose néonatale, soit 34,6 % ; dont 5 enfants avec acidose sévère avec un pH inférieur à 7,00 (soit 1,02%) (tableau 3).

Tableau 3 : Incidence de l'acidose néonatale

PH artériel inférieur à 7,20	Effectif	Pourcentage
Non	319	65,4 %
Oui	169	34,6 %

3.2 Analyse univariée

En analyse univariée, les paramètres significativement différents entre les nouveau-nés présentant ou non une acidose néonatale étaient les suivants :

- Age maternel < 30 ans (p=0.002)
- Gestité (p=0.03)
- Durée totale en dessous d'une PAS < 80% de la PAS basale (p=0.03)
- Le nadir de PAS (p=0.007)
- Le pourcentage de diminution maximale de la PAS (p=0.03)
- La survenue d'une PAM < 65mmHg (p=0.0003)
- Le nadir de PAM (p=0.001)
- Le pourcentage de diminution maximale de la PAM (p=0.002)

Les résultats de l'analyse univariée sont exposés dans le tableau 4.

Tableau 4 : Résultats de l'analyse univariée

Variables	Odds-ratio	IC à 95 %		P-value
		Inférieur	Supérieur	
Age maternel				
Inférieur à 30 ans	1,82	1,23	2,66	0,002
<i>Supérieur à 30 ans</i>	1			
IMC	0,99	0,96	1,03	0,83
Gestité	0,81	0,66	0,98	0,03
Durée induction naissance	1,01	0,98	1,03	0,65
Quantité liquide amniotique	1	0,99	1	0,93
Poids du nouveau-né	1	1	1	0,14
PAS de référence	1	0,98	1,02	0,96
PAS < 80 % de PAS référence	1,39	0,94	2,05	0,09
Durée totale sous PAS < 80 %	1,83	1,05	3,19	0,03
Nadir de la PAS	0,96	0,93	0,99	0,007
Pourcentage diminution de la PAS	1,05	1,005	1,1	0,03
Survenue d'une PAM < 65mmHg	2,24	1,45	3,47	0,0003
Durée totale sous PAM < 65mmHg	1,06	0,88	1,27	0,53
Nadir de la PAM	0,96	0,93	0,98	0,001
Pourcentage diminution de la PAM	1,05	1,02	1,08	0,002
FC induction	0,99	0,97	1,01	0,24
Bradycardie	1,01	0,99	1,02	0,44
Diminution de la FC supérieure à 30 %	1,1	0,76	1,6	0,59

3.3 Analyse multivariée

Les variables sortant du modèle dans l'ordre sont : (de la 1ère variable exclue à la dernière exclue) :

- 1 : Valeur minimale de la PAM
- 2 : Pourcentage de diminution de la PAS
- 3 : Durée totale d'hypotension selon la PAS supérieure à 3 minutes
- 4 : Age maternel supérieur à 30 ans
- 5 : Pourcentage de diminution de la PAM

En analyse multivariée pas à pas, seule une PAM < 65mmHg est associée à la survenue d'une acidose néonatale au seuil $\text{pH} < 7,20$ (OR=2,98 [1,52-5,83] $p < 0,001$).

Tableau 5 : analyse multivariée

Variable	Odds-ratio	IC à 95 %		P-value
		Inférieur	Supérieur	
Survenue d'une PAM < 65mmHg	2,98	1,52	5,83	<0,001

Discussion

1 Principaux résultats

L'incidence de l'acidose artérielle néonatale était de 34,6 %, Cette acidose était une acidose artérielle isolée (sans acidose veineuse) dans la grande majorité des cas. Ces nouveau-nés avec acidose néonatale avaient un score d'APGAR inférieur 7 à 5 minutes de vie dans 3,6% des cas. De plus, ils étaient transférés en soins critiques dans 9,5% des cas.

Parallèlement, une hypotension maternelle définie selon la PAS inférieure à 80% survenait dans 34,9% des cas. De plus, une hypotension maternelle inférieure à 65mmHg survenait chez 22,3% des patientes.

L'hypotension définie par une PAS < 80 % n'était pas associée à la survenue d'une acidose néonatale, même en analyse univariée, ce qui n'était pas un résultat attendu.

Après analyse multivariée pas-à-pas, la PAM < 65 mmHg était le seul facteur de risque indépendant associé à la survenue d'une acidose néonatale. La durée d'hypotension et la profondeur de l'hypotension selon la PAM < 65mmHg ne semblent pas avoir d'influence sur la survenue d'une acidose néonatale dans notre population.

2 Population

2.1 Maternelle

Notre population maternelle est un bon reflet de la population maternelle française car l'âge moyen et l'IMC sont proches de la moyenne nationale selon l'enquête nationale périnatale de 2021. De plus le taux de réalisation d'une césarienne pour cause de comorbidité maternelle est de 5,7 % dans notre étude contre 8,1 % nationalement, ce qui signifie que nos critères de sélection ont permis d'obtenir une population maternelle très homogène et peu comorbide.

Cependant l'indication de césarienne pour RCIU et malformation fœtale est largement sur-représentée dans notre étude à 11,8 % contre 3,5 % pour la moyenne nationale.

La gestité était étonnamment associée à la survenue d'une acidose néonatale dans notre étude bien que cette variable ne soit pas retrouvée dans la littérature comme un potentiel facteur de risque. De plus le recueil de la parité aurait été plus pertinent car il reflète le nombre de grossesse menées à terme mais cette variable n'était pas recueillie dans notre étude. La parité a néanmoins été étudiée dans la littérature et aucune ne retrouve d'association entre augmentation de la parité et survenue d'une acidose néonatale [35].

2.2 Néonatale :

Notre population est née à un terme de 38+2 SA, avec un poids de 3251g, ce qui est comparable à la moyenne Française (respectivement 38+4 SA et 3251g).

3 Acidose néonatale

L'incidence de l'acidose dans notre étude est de 34,8 %, or l'enquête nationale de l'INSERM de 2021 faisait état d'une incidence de 9,2 % [36]. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que notre définition de l'acidose est basée sur un seuil de pH à 7,20 tandis que l'enquête nationale utilisait un seuil d'un pH à 7,15. La valeur de pH à 7,15 fut définie consécutivement à l'étude T. Helwing et Al de 1994 [13] où il était moyenné plus 15,000 pH de nouveaux nés avec un score d'APGAR à 5 min supérieur à 7. Le pH moyen était de 7,26 et les 5 % des pH les plus bas étaient inférieurs à 7,15. Le seuil de 7,15 s'est alors imposé comme seuil de définition de l'acidose et les recommandations actuelles s'appuient toujours sur cette valeur. Si l'on s'intéresse aux complications néonatales en fonction des pH néonataux, en 2022 l'étude de Bligard et al. retrouvait une majoration des complications néonatales jusqu'à un seuil de pH inférieur à 7,20 [15] ; ce seuil est donc associé à un pronostic néonatal péjoratif tandis que le seuil à 7,15 constitue une définition purement statistique de 2 dérivations standard.

Cette incidence importante de l'acidose dans notre étude pourrait également s'expliquer par le fait que les évènements hypotensifs sont sur-représentés à 34,8 %

dans notre étude (cf. infra). Or, la relation entre survenue d'une hypotension et augmentation du risque d'acidose est bien établie dans la littérature [37].

Enfin, une comparaison de notre incidence d'acidose avec les données de la littérature n'est pas aisée. En effet, la majorité des études définissent l'acidose sur un $\text{pH} < 7.00$ ou sur le Base Excess, ou ne présentent que le pH médian de leur population (sans définir de seuil d'acidose). Les études randomisées publiées ces 5 dernières années concernant la césarienne sous rachianesthésie (utilisant la noradrénaline diluée comme vasopresseur prophylactique) décrivent souvent soit une incidence nulle d'acidose néonatale dans leur population [38–41] soit une incidence faible (13%).[42] Toutefois, ces études comportaient de faibles effectifs (moins de 100 nouveau-nés), et n'incluaient que des césariennes programmées. Leur représentativité est donc questionnable.

4 Morbi-mortalité néonatale

Notre taux de recours à l'assistance respiratoire (CPAP = 5,3 % et intubation = 2,9 %) semble supérieur aux chiffres nationaux (CPAP = 3,2 %, intubation = 0,8%). De même nos chiffres concernant l'admission en réanimation et soins intensifs sont de 6,1 % (5,7 % en réanimation et 0,4 % en soins intensifs) alors que la moyenne nationale est de 1 % seulement.

Nous avons ouvert à postériori de l'analyse statistique l'ensemble des dossiers médicaux des enfants hospitalisés en réanimation-soins intensifs pour connaître les causes d'admission : 28,6 % l'étaient pour cause de prématurité ou RCIU ; 22,8 % pour anomalie congénitale ; 14 % pour infection materno-fœtale ; 11 % dans les suites post-opératoires d'une intervention non différable réalisée dans les 24 premières heures de naissance. Or, les causes majoritaires en France d'admission en réanimation sont : 51 % pour prématurité ou RCIU ; 7,3 % pour l'infection materno-foetale ; et seulement 6,6 % pour anomalie congénitale.

Ainsi la césarienne pour malformation fœtale et la cause malformative fœtale en unité de soins critiques sont sur-représentées dans notre population (3,5 à 4 fois plus) comparé à la population pédiatrique Française. Ceci s'explique par la centralisation des cas complexes pédiatriques. En effet notre maternité est considérée depuis 1998 comme un centre d'investigation clinique d'excellence et dispose d'une antenne pédiatrique qui accueille le centre de référence Français des maladies héréditaires et métaboliques [43]; il s'agit de la 2eme plus grosse maternité de métropole Française, et d'une maternité de niveau 3 avec présence de toutes les spécialités d'organe pédiatrique, unité de réanimation mère et enfant (avec possibilité d'une assistance circulatoire de type ECMO pédiatrique), bloc chirurgical pédiatrique lourd (incluant neurochirurgie, chirurgie thoracique et cardiaque) ainsi qu'un plateau technique lourd avec embolisation et prise en charge endoscopique complexe. Un effet centre est donc possible pour expliquer cette population néonatale particulièrement complexe et relevant de soins plus lourds à la naissance.

L'acidose profonde ($\text{pH} < 7,00$) concernait 2 patients : pour l'un ($\text{pH} = 6,78$, *données manquantes pour PaO₂, PaCO₂, Base Excess*), il s'agissait d'un enfant prématuré à 31+4 SA avec un poids de 1140g qui ne présentait pas de saignement intracrânien : les suites étaient rapidement simples en réanimation. Pour l'autre, il s'agissait d'un enfant à 34+6 SA avec un poids de 3500g ($\text{pH} = 6,97$; $\text{PaCO}_2 = 96,8 \text{ mmHg}$; $\text{BE} = -10,2 \text{ mmol/L}$; $\text{lactate} = 10,2 \text{ mmol/L}$). Il était porteur d'un syndrome polymalformatif ; les mesures de neuroprotection étaient entreprises avec sédation et mise en hypothermie en raison d'une hémorragie intra-ventriculaire de stade IV. L'analyse du dossier médical fait état d'un patient vivant à l'âge de 3 ans mais porteur de séquelles d'anoxie lourdes.

Les causes de décès étaient recherchées postérieurement à l'analyse statistique : nous retenons dans notre étude le décès de 3 enfants. Parmi eux, 2 enfants sont nés sans acidose et les causes de décès étaient liés à des syndromes polymalformatifs. Un seul enfant décédé est né avec un pH à 7,20. Il s'agissait d'un enfant né à un terme de 36+4 SA. La césarienne était programmée en dehors du travail maternel et l'indication était une cardiopathie complexe. Les suites en réanimation étaient défavorables en raison de la survenue d'un choc cardiogénique, puis d'un syndrome de défaillance multiviscérale. Après discussion collégiale, l'arrêt des soins était prononcé à J1 de vie.

Ainsi nous retenons donc de notre étude 5 cas néonataux préoccupants : 2 cas avec acidose néonatale majeure ($\text{pH} < 7,00$) et 3 cas de décès. Sur ces 5 cas, 4 étaient atteints d'un syndrome polymalformatif : 3 sont décédés et 1 est porteur d'une comorbidité neurologique lourde dont la cause est mixte : liée à la polymalformation

et séquelles d'anoxie péri-natale. Finalement, 1 seul cas pédiatrique ayant eu un développement in-utéro normal fut préoccupant en raison d'une anoxie péri-natale, les suites étaient simples et l'analyse du dossier médical laissait apparaître au décours un développement neurologique dans les normes.

5 Caractéristiques hémodynamiques

Concernant l'incidence de l'hypotension, dans notre série celui-ci est légèrement plus important que dans les études existantes utilisant de la noradrénaline prophylactique : 34,8 % (selon la définition basée sur la PAS) contre 22-28 % [30,39]. L'incidence de l'hypotension selon la définition « PAM < 65 mmHg » était de 22,7 %, mais la littérature scientifique actuelle sur la PAM est inexistante et une comparaison n'est donc pas possible.

L'évènement de bradycardie inférieure à 60 bpm survient dans 39,5 % des cas dans notre série, de plus 7,8 % des patients présentent une bradycardie inférieure à 50 bpm. L'étude de Guo et Al. (2023) retrouve un taux d'incidence de bradycardie 2,5 % [39], et ce bien que l'administration de noradrénaline fut réalisée par bolus IV. En effet la noradrénaline dans notre centre est préparée par une dilution de noradrénaline tartrate 8mg/4mL dilué dans 500mL d'un soluté glucosé soit 16µg/mL et lors d'un bolus, 1mL est injecté tandis que chez Guo et al., la noradrénaline base est préparée à 1µg/mL (= 2ug/mL de noradrénaline tartrate) et 8mL étaient injectés progressivement. Il s'agissait d'une étude de recherche de dose

efficace pour prévenir l'évènement d'hypotension, ainsi le bolus de noradrénaline était titré, et donc l'augmentation de post-charge cardiaque était peut-être plus progressive que dans notre étude ce qui peut expliquer la moindre incidence de bradycardie réflexe.

De même, en 2022 L. Guo et Al [44] comparaient la noradrénaline IVSE à la phényléphrine IVSE. Dans le groupe noradrénaline, les évènements hypotensifs basés définis sur la PAS étaient de 15,7 %, l'incidence de la bradycardie de 7,2 %. Pourtant la posologie d'initiation de la noradrénaline tartrate est la même que dans notre étude conformément aux recommandations internationales [22] : 0,1 ug/kg/min, et à une concentration discrètement moindre de 12ug/mL. Rappelons que la perfusion de noradrénaline ne s'effectue pas sur une voie veineuse dédiée dans notre centre, ainsi il est fortement probable que les patientes soient exposées à des bolus inaperçus même en cas de perfusion IVSE, d'autant plus que le site injecteur de la noradrénaline est situé en amont d'un prolongateur de 20 cm environ. Ceci pourrait expliquer une moindre stabilité tensionnelle maternelle durant l'anesthésie obstétricale et une incidence augmentée de bradycardies et d'hypotensions.

Depuis 2022 notre protocole de césarienne a été modifié et désormais la noradrénaline est administrée sur une perfusion de type « Octopus » (Cf Annexe 1), grâce à ce dispositif la noradrénaline est délivrée directement dans le cathlon. Nous pourrions réaliser au décours une étude afin de vérifier l'efficacité de ce nouveau protocole sur les évènements hypotensifs et les bradycardies.

Par ailleurs, l'association entre la survenue d'une PAS < 80 % et l'acidose néonatale n'a pas été démontrée dans notre étude, même en analyse univariée ($p=0,07$). Ce résultat inattendu semble important car il va à l'encontre des objectifs de réanimation en obstétrique préconisés par les recommandations internationales [22]. De plus, il y a peu de littérature recherchant l'association entre hypotension et acidose néonatale. Parmi celle-ci, l'étude de Knigin et al. [37] incluant plus de 3000 patients fait référence, et retrouvait une association entre ces 2 paramètres en analyse univariée, mais pas en multivarié (la profondeur et la durée de la chute de PAS l'emportait). Notre étude renforcerait donc l'absence de lien entre baisse de PAS et la survenue de l'acidose.

En analyse multivariée, la PAM < 65 mmHg est identifiée comme un facteur de risque indépendant ($OR=2,9$) d'acidose néonatale. Les différentes définitions sur la PAS ne sont pas identifiées comme des facteurs de risque en multivarié alors que cette définition est celle des recommandations actuelles [22]. Bien qu'il s'agisse d'une étude rétrospective, l'identification de la PAM < 65mmHg comme facteur fortement associé à l'acidose est un résultat pouvant avoir un impact important en anesthésie obstétricale. De plus, cet objectif tensionnel obstétrical s'accorderait avec la littérature en anesthésie pour chirurgie générale où la PAM est également le paramètre le plus prédictif de morbi-mortalité et complications péri-opératoires. Ce résultat pourrait inciter d'autres études à s'intéresser à la PAM en anesthésie obstétricale, avec à terme peut-être un changement des pratiques.

6 Forces et limites

Notre étude vient renforcer une littérature étonnamment assez pauvre sur les facteurs de risque d'acidose néonatale en césarienne programmée. Nous sommes également les premiers (à notre connaissance) à avoir étudié différentes définitions de l'hypotension et leur association respective à l'acidose néonatale, critère de jugement probablement le plus pertinent au vu de la faible dangerosité des effets indésirables maternels actuels liés à l'hypotension.

De plus bien qu'il s'agisse d'une étude rétrospective, les variables hémodynamiques étaient enregistrées de manière automatique en per-anesthésie via un système informatique (logiciel DIANE), ainsi notre base de données dispose d'une bonne exhaustivité concernant les variables hémodynamiques.

Notre effectif de 488 patients inclus pour l'analyse finale constitue un des plus grands effectifs retrouvés dans la littérature scientifique à ce sujet.

Au-delà de l'étude de l'acidose qui est un paramètre biologique, le retentissement fœtal et les conséquences néonatales ont été évalués précisément et de manière objective par des paramètres pertinents comme : l'usage de CPAP, l'intubation, décès, ou l'admission en réanimation.

Notre étude a plusieurs limites. En effet, bien que les dossiers médicaux soient informatisés, de nombreuses données étaient renseignés dans les dossiers médicaux manuellement, ceci nous expose au biais de renseignement. De plus la grande majorité de l'extraction de données fut réalisée de manière manuelle ce qui nous expose au biais lié au recopiage des données. Notamment lors de la relecture des dossiers néonataux d'admission en réanimation, 5 cas étaient liés à des évènements d'ARCF dont un était lié à un évènement d'hématome rétro-placentaire, or habituellement ces situations indiquent le plus souvent une césarienne de réalisation urgente.

De plus nous n'avons pas analysé l'association des évènements hypertensifs qui auraient pu expliquer le nombre important de bradycardies survenues dans notre étude. Et nous n'avons pas étudié le lien entre évènements hypertensifs percésarienne et le risque d'acidose néonatale.

De plus la morbidité maternelle n'a pas été abordée dans notre étude.

7 Ouverture de notre étude

Notre étude pourrait être complétée par la réalisation d'un essai randomisé prospectif où les objectifs de réanimation maternelle selon 2 objectifs tensionnels (basés sur la PAM et la PAS) seraient comparés en césarienne programmée sous noradrénaline diluée sur la survenue d'une acidose néonatale.

Notre étude pourrait être complétée par la recherche et l'étude des complications maternelles en césarienne programmée sous noradrénaline. Les critères de jugement maternels (nausées, vomissements, sensation de dyspnée, malaise etc...) étant rarement renseignés dans les dossiers d'anesthésie, une étude prospective ou la mise en place de registres prospectifs incluant ces paramètres, pourraient s'avérer intéressants.

Enfin, une étude « avant-après » pourrait être réalisée en prenant en compte le nouveau protocole d'administration de la noradrénaline sur perfusion de type «Octopus».

Conclusion

Dans cette étude rétrospective monocentrique menée durant 4 ans à la maternité Jeanne de Flandre du CHU de Lille et ayant inclus des effectifs relativement importants, nous constatons que le taux d'acidose néonatale en césarienne sous rachianesthésie et noradrénaline diluée prophylactique est de 34,6 %.

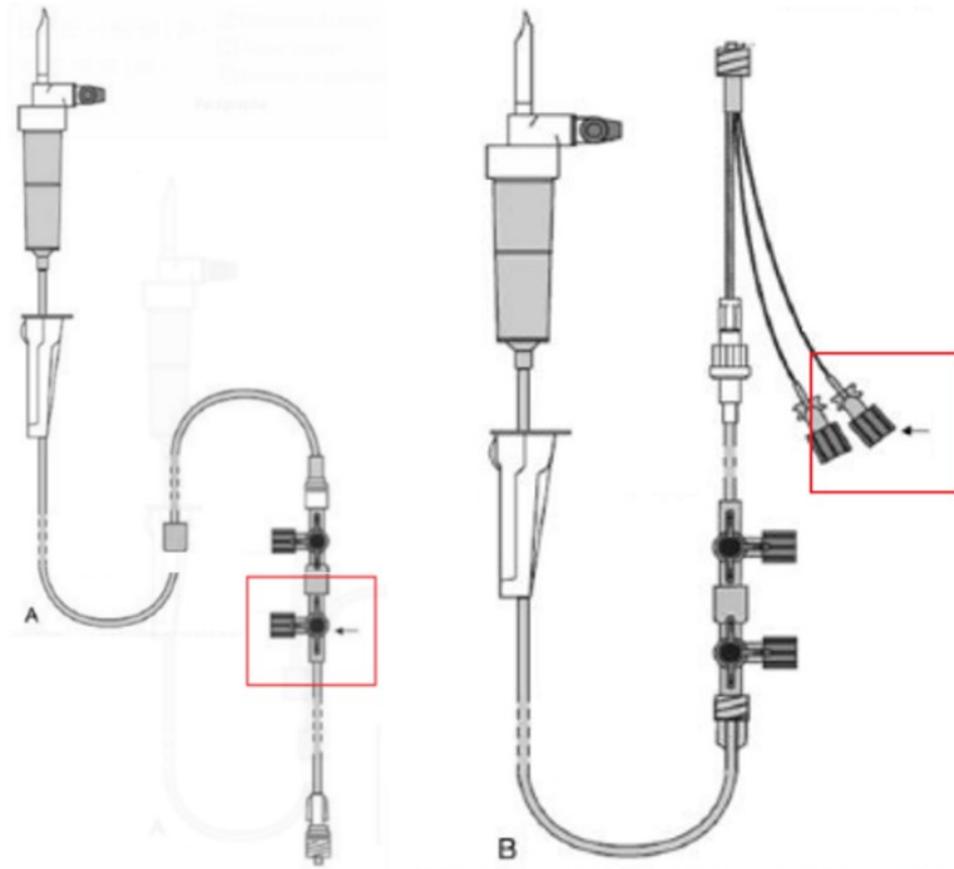
L'hypotension telle que définie par les recommandations internationales de 2018 ne semble pas associée à la survenue d'une acidose néonatale, ce résultat est inattendu mais il confirme les quelques données de la littérature existante.

Après analyse multivariée pas-à-pas, la PAM < 65 mmHg est le seul facteur de risque indépendant d'acidose néonatale, avec une probabilité de survenue augmentée de plus de 2 fois. Ce résultat confirme le rôle physiopathologique central du maintien de la PAM dans la prévention de l'hypoxie tissulaire (même en obstétrique) ce qui va dans le sens de l'abondante littérature existant en chirurgie générale, et d'une potentielle supériorité de la PAM sur la PAS comme paramètre associé à la morbidité néonatale.

Bien que devant être confirmée par des études prospectives comparant des objectifs tensionnels maternels différents (incluant la PAS et la PAM), étant donné que le choix de la PAS pour définir l'hypotension en césarienne sous rachianesthésie n'est pas fondé à ce jour sur des études d'impact maternel ou néonatal, cette étude ouvre des perspectives prometteuses pour tenter d'affiner les objectifs de réanimation hémodynamique maternelle à l'avenir.

Annexe

Annexe 1 : Protocole d'administration de noradrénaline



Modification de notre protocole d'administration de la noradrénaline :

- *figure A, notre ancien protocole : composé de sites injecteurs successifs, puis site d'injection de noradrénaline juste en amont d'un prolongateur*
- *figure B notre nouveau protocole : où la « pieuvre » est située au plus proche du cathlon, l'administration de la noradrénaline est désormais réalisée sur la « pieuvre ».*

Le site de perfusion de noradrénaline est encadré en rouge.

Références

- [1] Bilan démographique 2022 - Insee Première - 1935 2023. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/6687000> (accessed February 17, 2023).
- [2] Enquête nationale périnatale: résultats de l'édition 2021 2023. <https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2022/enquete-nationale-perinatale-resultats-de-l-edition-2021> (accessed February 17, 2023).
- [3] Assali NS, Prystowsky H. STUDIES ON AUTONOMIC BLOCKADE. II. OBSERVATIONS ON THE NATURE OF BLOOD PRESSURE FALL WITH HIGH SELECTIVE SPINAL ANESTHESIA IN PREGNANT WOMEN 1950. <https://doi.org/10.1172/JCI102374>.
- [4] Sung T-Y, Jee YS, You H-J, Cho C-K. Comparison of the effect of general and spinal anesthesia for elective cesarean section on maternal and fetal outcomes: a retrospective cohort study. *Anesth Pain Med* 2021;16:49–55. <https://doi.org/10.17085/apm.20072>.
- [5] Munnur U, de Boisblanc B, Suresh MS. Airway problems in pregnancy. *Crit Care Med* 2005;33:S259-268. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000183502.45419.c9>.
- [6] Paranjothy S, Griffiths JD, Broughton HK, Gyte GML, Brown HC, Thomas J. Interventions at caesarean section for reducing the risk of aspiration pneumonitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014:CD004943. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004943.pub4>.
- [7] Afolabi BB, Lesi AF. Regional versus general anaesthesia for caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev* 2003. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004350>.
- [8] Adriaensens I, Vercauteren M, Soetens F, Janssen L, Leysen J, Ebo D. Allergic reactions during labour analgesia and caesarean section anaesthesia. *Int J Obstet Anesth* 2013;22:231–42. <https://doi.org/10.1016/j.ijoa.2013.04.010>.
- [9] Uterine and Placental Blood Flow | GLOWM 2023. [http://www.glowm.com/section-view/heading/Uterine and Placental Blood Flow/item/197](http://www.glowm.com/section-view/heading/Uterine%20and%20Placental%20Blood%20Flow/item/197) (accessed February 17, 2023).
- [10] Zupan Simunek V. Définition de l'asphyxie intrapartum et conséquences sur le devenir. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod* 2008;37:S7–15. <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2007.11.006>.
- [11] Goodwin TM, Belai I, Hernandez P, Durand M, Paul RH. Asphyxial complications in the term newborn with severe umbilical acidemia. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1506–12. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(92\)91728-s](https://doi.org/10.1016/0002-9378(92)91728-s).
- [12] Malin GL, Morris RK, Khan KS. Strength of association between umbilical cord pH and perinatal and long term outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;340:c1471. <https://doi.org/10.1136/bmj.c1471>.
- [13] Helwig JT, Parer JT, Kilpatrick SJ, Laros RK. Umbilical cord blood acid-base state: what is normal? *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1807–12; discussion 1812-1814. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(96\)70214-4](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(96)70214-4).

- [14] Low JA. Intrapartum fetal asphyxia: definition, diagnosis, and classification. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:957–9. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(97\)70385-5](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(97)70385-5).
- [15] Bligard KH, Cameo T, McCallum KN, Rubin A, Rimsza RR, Cahill AG, et al. The association of fetal acidemia with adverse neonatal outcomes at time of scheduled cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2022;227:265.e1-265.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.04.037>.
- [16] Kitaguchi M, Ida M, Naito Y, Akasaki Y, Kawaguchi M. Associated factors with umbilical arterial pH after cesarean delivery under spinal anesthesia: a retrospective cohort study. *Braz J Anesthesiol Elsevier* 2022;72:466–71. <https://doi.org/10.1016/j.bjane.2021.04.022>.
- [17] Ngan Kee WD, Lee A. Multivariate analysis of factors associated with umbilical arterial pH and standard base excess after Caesarean section under spinal anaesthesia. *Anaesthesia* 2003;58:125–30. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2044.2003.02888.x>.
- [18] Lee A, Ngan Kee W. Effects of Vasoactive Medications and Maternal Positioning During Cesarean Delivery on Maternal Hemodynamics and Neonatal Acid-Base Status. *Clin Perinatol* 2019;46:765–83. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2019.08.009>.
- [19] Rimsza RR, Perez WM, Babbar S, O'Brien M, Vricella LK. Time from neuraxial anesthesia placement to delivery is inversely proportional to umbilical arterial cord pH at scheduled cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2019;220:389.e1-389.e9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.01.006>.
- [20] Hendriks M, Bartolo S, Constans B, Gonzalez M, Tavernier B, Garabedian C, et al. Facteurs liés à la survenue d'une acidose néonatale sévère en cas de césarienne programmée. Une étude cas-témoins. *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie* 2020;48:784–9. <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2020.05.005>.
- [21] Walsh M, Devereaux PJ, Garg AX, Kurz A, Turan A, Rodseth RN, et al. Relationship between intraoperative mean arterial pressure and clinical outcomes after noncardiac surgery: toward an empirical definition of hypotension. *Anesthesiology* 2013;119:507–15. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3182a10e26>.
- [22] Kinsella SM, Carvalho B, Dyer RA, Fernando R, McDonnell N, Mercier FJ, et al. International consensus statement on the management of hypotension with vasopressors during caesarean section under spinal anaesthesia. *Anaesthesia* 2018;73:71–92. <https://doi.org/10.1111/anae.14080>.
- [23] Ngan Kee WD, Khaw KS, Tan PE, Ng FF, Karmakar MK. Placental Transfer and Fetal Metabolic Effects of Phenylephrine and Ephedrine during Spinal Anesthesia for Cesarean Delivery. *Anesthesiology* 2009;111:506–12. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181b160a3>.
- [24] Fetal and maternal effects of phenylephrine and ephedrine during spinal anesthesia for cesarean delivery - PubMed 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12459688/> (accessed February 18, 2023).
- [25] Vasopressors for the management of hypotension after spinal anesthesia for elective caesarean section. Systematic review and cumulative meta-analysis 2023. <https://oce.ovid.com/article/00000013-201208000-00003> (accessed February 23,

2023).

[26] Dyer RA, Reed AR, van Dyk D, Arcache MJ, Hodges O, Lombard CJ, et al. Hemodynamic Effects of Ephedrine, Phenylephrine, and the Coadministration of Phenylephrine with Oxytocin during Spinal Anesthesia for Elective Cesarean Delivery. *Anesthesiology* 2009;111:753–65. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181b437e0>.

[27] Allen TK, George RB, White WD, Muir HA, Habib AS. A double-blind, placebo-controlled trial of four fixed rate infusion regimens of phenylephrine for hemodynamic support during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesth Analg* 2010;111:1221–9. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3181e1db21>.

[28] Kumari K, Chaudhary K, Sethi P, Rathod D, Meshram T, Kothari N, et al. Norepinephrine versus phenylephrine for postspinal hypotension in parturients undergoing cesarean section: a systematic review and meta-analysis. *Minerva Anesthesiol* 2022;88:1043–56. <https://doi.org/10.23736/S0375-9393.22.16654-X>.

[29] Singh J, Singh J, Mitra S, Anand LK, Goel B, Kaur M. Comparison of prophylactic phenylephrine and norepinephrine infusion on umbilical arterial pH and maternal blood pressure during spinal anaesthesia for caesarean delivery. *Indian J Anaesth* 2022;66:S115. https://doi.org/10.4103/ija.ija_345_21.

[30] Puthenveetil N, Sivachalam SN, Rajan S, Paul J, Kumar L. Comparison of norepinephrine and phenylephrine boluses for the treatment of hypotension during spinal anaesthesia for caesarean section – A randomised controlled trial. *Indian J Anaesth* 2019;63:995. https://doi.org/10.4103/ija.IJA_481_19.

[31] Xu S, Shen X, Liu S, Yang J, Wang X. Efficacy and safety of norepinephrine versus phenylephrine for the management of maternal hypotension during cesarean delivery with spinal anesthesia: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e14331. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014331>.

[32] Liu P, He H, Zhang S-S, Liang Y, Gao Z-J, Yuan H, et al. Comparative efficacy and safety of prophylactic norepinephrine and phenylephrine in spinal anesthesia for cesarean section: A systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Front Pharmacol* 2022;13:1015325. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1015325>.

[33] Liu T, Cheng Z, Zou S, Xu C, Pan S, Zeng H, et al. Effect of Weight-Adjusted Phenylephrine, Norepinephrine, and Metaraminol for Elective Cesarean Delivery on Neonatal Acid-Base Status: A Randomized Controlled Trial. *Drug Des Devel Ther* 2022;16:3215–23. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S381048>.

[34] Wang X, Shen X, Liu S, Yang J, Xu S. The Efficacy and Safety of Norepinephrine and Its Feasibility as a Replacement for Phenylephrine to Manage Maternal Hypotension during Elective Cesarean Delivery under Spinal Anesthesia. *BioMed Res Int* 2018;2018:e1869189. <https://doi.org/10.1155/2018/1869189>.

[35] Kapaya H, Williams R, Elton G, Anumba D. Can Obstetric Risk Factors Predict Fetal Acidemia at Birth? A Retrospective Case-Control Study. *J Pregnancy* 2018;2018:2195965. <https://doi.org/10.1155/2018/2195965>.

[36] Sundberg T-M, Wiberg N, Källén K, Zaigham M. Adverse neonatal outcome and veno-arterial differences in umbilical cord blood pH (Δ pH) at birth: a population-based study of 108,629 newborns. *BMC Pregnancy Childbirth* 2023;23:162.

<https://doi.org/10.1186/s12884-023-05487-8>.

[37] Knigin D, Avidan A, Weiniger CF. The effect of spinal hypotension and anesthesia-to-delivery time interval on neonatal outcomes in planned cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2020;223:747.e1-747.e13. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.08.005>.

[38] de Queiroz DV, Velarde LGC, Alves RL, Verçosa N, Cavalcanti IL. Incidence of bradycardia during noradrenaline or phenylephrine bolus treatment of postspinal hypotension in cesarean delivery: A randomized double-blinded controlled trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 2023;67:797–803. <https://doi.org/10.1111/aas.14225>.

[39] Guo L, Xu X, Qin R, Shi Y, Xue W, He L, et al. Prophylactic Norepinephrine and Phenylephrine Boluses to Prevent Postspinal Anesthesia Hypotension During Cesarean Section: A Randomized Sequential Allocation Dose-Finding Study. *Drug Des Devel Ther* 2023;17:1547–55. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S406671>.

[40] Theodoraki K, Hadzilia S, Valsamidis D, Stamatakis E. Prevention of hypotension during elective cesarean section with a fixed-rate norepinephrine infusion versus a fixed-rate phenylephrine infusion. A double-blinded randomized controlled trial. *Int J Surg Lond Engl* 2020;84:41–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijso.2020.10.006>.

[41] Xu S, Mao M, Zhang S, Qian R, Shen X, Shen J, et al. A randomized double-blind study comparing prophylactic norepinephrine and ephedrine infusion for preventing maternal spinal hypotension during elective cesarean section under spinal anesthesia: A CONSORT-compliant article. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e18311. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018311>.

[42] Mohta M, Bambode N, Chilkoti GT, Agarwal R, Malhotra RK, Batra P. Neonatal outcomes following phenylephrine or norepinephrine for treatment of spinal anaesthesia-induced hypotension at emergency caesarean section in women with fetal compromise: a randomised controlled study. *Int J Obstet Anesth* 2022;49. <https://doi.org/10.1016/j.ijoa.2021.103247>.

[43] Lille CHU. Pédiatrie : Lille renforce son plateau technique d'exploration et de recherche • Réseau CHU. Réseau CHU 1969. <https://www.reseau-chu.org/article/pediatrie-lille-renforce-son-plateau-technique-dexploration-et-de-recherche/> (accessed August 15, 2023).

[44] Guo L, Qin R, Ren X, Han C, Xue W, He L, et al. Prophylactic norepinephrine or phenylephrine infusion for bradycardia and post-spinal anaesthesia hypotension in patients with preeclampsia during Caesarean delivery: a randomised controlled trial. *Br J Anaesth* 2022;128:e305–7. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2022.01.027>.

AUTEUR : Nom : ROELENS Prénom : Clément

Date de Soutenance : 02/10/2023 à 18h

Titre de la Thèse : Incidence et facteurs de risque associés à la survenue d'une acidose néonatale en césarienne programmée sous rachianesthésie et noradrénaline prophylactique très diluée

Thèse - Médecine - Lille 2023

Cadre de classement : Anesthésie obstétricale

DES : Anesthésie et réanimation

Mots-clés : césarienne, acidose néonatale, noradrénaline, facteurs de risque.

Résumé : La rachianesthésie est une méthode anesthésique de choix pour la césarienne. Cependant elle induit des modifications hémodynamiques maternelles qui induisent une diminution de l'apport foeto-placentaire en oxygène. Ceci engendre une souffrance fœtale appelé : acidose néonatale. L'acidose constitue un facteur de mauvais pronostic fœtal à la naissance à court et long terme. Ainsi la stabilité hémodynamique maternelle est nécessaire. A cet effet, la noradrénaline est un vasopresseur récemment utilisé en anesthésie obstétricale. Ainsi le but de notre étude est de déterminer l'incidence et les facteurs de risque associés à la survenue d'une acidose néonatale en césarienne programmée sous rachianesthésie et noradrénaline très diluée.

Matériel et Méthodes : Étude observationnelle rétrospective monocentrique menée la maternité Jeanne de Flandre du CHU de Lille de janvier 2017 à décembre 2020. Les critères d'inclusion étaient : césarienne programmée, grossesse singleton, absence de prééclampsie, absence de comorbidité cardiovasculaire maternelle, sous noradrénaline exclusivement. Les facteurs de risque étaient recherchés par régression logistique. Les variables associées en univarié étaient incluses dans un modèle multivarié pas à pas.

Résultats : L'incidence de l'acidose néonatale est de 34,6 %. En analyse univarié, la PAS < 80 % n'est pas associé à la survenue d'une acidose néonatale (OR=1,39 [0,94-2,05] p=0,09), mais la durée d'hypotension sous PAS < 80 % PAS basale est associé (OR=1,83 [1,05-3,19] p=0,03). La PAM < 65 mmHg est associé à la survenue d'une acidose néonatale (OR=2,24 [1,45-3,47] p<0,001). En analyse multivarié pas-à-pas, la PAM < 65 mmHg est la seule variable associée à la survenue d'une acidose néonatale (OR=2,98 [1,5-5,5] p<0,001).

Conclusion : L'identification de la PAM < 65mmHg comme facteur prédictif de l'acidose néonatale alors que la PAS <80 % PAS basale n'est pas associé à l'acidose constitue une découverte importante en anesthésie obstétricale car la littérature et les recommandations actuelles se basent sur la PAS.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Benoît TAVERNIER

Assesseurs : Madame le Docteur Anne-Frédérique DALMAS
Monsieur le Docteur Thameur RAKZA

Directeur : Monsieur le Docteur Max GONZALEZ-ESTEVEZ